



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND  
MARKENAMT

# Offenlegungsschrift

⑯ DE 100 44 559 A 1

⑯ Int. Cl. 7:

A 61 L 27/30

A 61 L 27/00

A 61 L 27/28

A 61 L 29/00

⑯ Aktenzeichen: 100 44 559.4

⑯ Anmeldetag: 8. 9. 2000

⑯ Offenlegungstag: 4. 4. 2002

⑯ Anmelder:

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 76133  
Karlsruhe, DE

⑯ Erfinder:

Möslang, Anton, Dr., 76297 Stutensee, DE;  
Przykutta, Andreas, 76344  
Eggenstein-Leopoldshafen, DE; Walch, Eric, 75239  
Eisingen, DE

⑯ Entgegenhaltungen:

DE 199 06 417 C1  
DE 197 24 230 C1  
DE 199 16 086 A1  
EP 08 24 900 A2  
WO 99 02 195 A2

## Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Beschichtetes Implantat

⑯ Die Erfindung betrifft ein beschichtetes Implantat, bei dem die Beschichtung mindestens aus einem Edelmetall und einem Metall, welches mindestens ein radioaktives Isotop enthält, besteht.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein beschichtetes Implantat mit geringer Auswaschrate bereitzustellen.

Gelöst wird diese Aufgabe dadurch, dass die Beschichtung aus mindestens zwei Schichten besteht, einer Schicht aus Edelmetall und einer Schicht aus dem Metall, welches mindestens ein radioaktives Isotop enthält, wobei die Schichten elektrochemisch auf dem Implantat aufgebracht und anschließend getempert wurden.

DE 100 44 559 A 1

DE 100 44 559 A 1

# DE 100 44 559 A 1

1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Beschichtetes Implantat, bei dem die Beschichtung mindestens aus einem Edelmetall und einem Metall, welches mindestens ein radioaktives Isotop enthält, besteht.

[0002] Gefäßstützen (Stents) zur Verhinderung von Wiederverengungen von Adern (Restenosen), z. B. in Herzkrank- und Pfeifergefäßen sind in den letzten Jahren häufig zum klinischen Einsatz gekommen. Bei einigen Patienten traten Wiederverengungen durch Gewebswucherung trotz Stentimplantation auf. Diese Restenosen sah man bei ca. 25% aller Fälle.

[0003] Es ist möglich mittels lokaler radioaktiver Bestrahlung, die eine Gefäßstütze emittiert, dieser Wiederverengungen entgegenzuwirken.

[0004] Aus der DE 197 24 230 ist ein radioaktiver Stent bekannt, bei dem die radioaktiven Isotope mit Hilfe eines organischen Haftvermittlers auf der Oberfläche fixiert sind.

[0005] Des Weiteren ist aus der DE 197 24 223 ein Stent bekannt, bei dem das radioaktive Isotop galvanisch direkt auf der Oberfläche abgeschieden wird.

[0006] Diese beiden Stents weisen jedoch eine unerwünschte deutliche Auswaschrate des radioaktiven Isotops auf.

[0007] Aufgabe der Erfindung ist es, ein beschichtetes Implantat mit geringer Auswaschrate bereitzustellen.

[0008] Gelöst wird diese Aufgabe durch die Merkmale des Patentanspruchs 1. Die Unteransprüche beschreiben vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung.

[0009] Radioaktive Isotope emittieren in den seltensten Fällen Photonen oder Teilchen einer einzelnen Energie. Es werden in der Regel Photonen (Gamma- und Röntgenquanten) und/oder Teilchen (z. B. He-Kerne, Elektronen und Positronen) unterschiedlichster Energie mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten abgestrahlt. Im Allgemeinen sind nicht alle therapeutisch wirksam oder erwünscht. Eine Selektion dieser wäre von Vorteil. Dies ist durch die Wahl eines geeigneten Coatings möglich. Strahlung wird beim Durchgang durch Materie teilweise bis vollständig absorbiert, je nach der Dicke des Coatings und die Art der Coatingmaterialien. Durch die Wahl geeigneter Schichtdicken und Materialien kann so selektiv Strahlung teilweise oder vollständig absorbiert werden. Speziell im vaskulären Einsatzgebiet von radioaktiven Implantaten kann dies eine wichtige Rolle spielen. Kommt ein Implantat in direkten Kontakt mit dem Blut startet sofort ein lokaler Gerinnungsprozeß. Es entsteht eine Thrombose. Es wird deshalb im klinischen Einsatz von Patienten mehrere Monate hinweg ein Antithrombogenika eingenommen. Danach ist in der Regel die Oberfläche des Implantats mit Endothelgewebe vollständig bewachsen und die Thrombosegefahr gebannt. Sehr kurzreichweitige Strahlung (z. B. niederenergetische Elektronen, niederenergetische Röntgenstrahlung) kann jedoch diesen Heilungsprozeß verzögern oder schlimmstenfalls stoppen. Es wird jedoch energiereichere Strahlung benötigt um Restenoseprozesse zu verhindern. Eine selektive Absorption niederenergetischer Strahlung ist hier empfehlenswert.

[0010] Ein besonderer Vorteil der Erfindung besteht im Einsatz von Röntgenstrahlen. Sie besitzen eine geringere Reichweite als die mittels Aktivierung erzeugten Gammastrahlen, jedoch eine größere als Elektronen. Röntgenstrahlung emittierende Isotope sind zum Beispiel  $^{131}\text{Cs}$  und  $^{103}\text{Pd}$ . Sie emittieren keine oder nur wenig Gammastrahlung. Ihre Halbwertszeiten liegen aus heutiger Sicht im idealen Bereich von 10 bis 17 Tagen.

[0011] Das erfindungsgemäße Implantat hat folgende Vor-

2

teile:

Deutlich geringerer radioaktiver Auswasch als bei herkömmlichen Aktivierungsarten, Kostengünstig bezüglich Betriebsmittel, da hohe Effizienz bei Abscheidung erreichbar, Kostengünstig, da nur geringe Investitionsmittel nötig, Relativ einfach durchführbare Methoden, Prinzipiell keine Begrenzung der abgeschiedenen Aktivität, Nutzbarkeit von vielen biokompatiblen Werkstoffen zur Beschichtung der Kontaktfläche Implantat/Blut, Vielseitig verwendbare Verfahren, mit denen eine große Produktvielfalt beschichtet werden kann und Therapeutisch wirksamere Reichweitenverteilung als herkömmliche elektronen- und gamma-strahlenden Implantate.

[0012] Die galvanische Abscheidung ist ein kostengünstiges, schnelles und relativ simples Verfahren Schichten aufzubringen. Das radioaktive Material muß elementar oder als lösbarer Komplex vorliegen. Dieser bricht durch Lösen im Elektrolyt oder durch Anlegen einer Spannung auf. Das radioaktive Isotop liegt so als Ion im Elektrolyt vor. Der Gradient eines elektrischen Feldes zwingt nun das geladene Isotop in Richtung der entgegengesetzten geladenen Elektrode. Hier kann es sich abscheiden. Die richtige Wahl des Untergrundes und des elektrischen Feldes sorgt für eine haftfeste Abscheidung auf dem Elektrodenmaterial. Folgende Verfahren können mit einem metallischen oder nichtmetallischen (z. B. durch Elektrophorese) Deckcoating ergänzt werden.

[0013] Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

[0014] Als Material für die unbeschichteten Implantate (Substrat) können beispielsweise Edelstähle und Nickel-Titan-Verbindungen verwendet werden.

[0015] Edelstähle lassen sich einfach mit verschiedenen Materialien zur Haftverbesserung beschichten. Es kann sich um Schichten aus Ag, Au, Pd oder Fe zur haftfesten Abscheidung von aktivem Palladium handeln.

[0016] Ni-Ti-Verbindungen lassen sich mit verschiedenen Materialien zur Haftverbesserung beschichten. Es kann sich um Schichten aus Ag, Au, Pd oder Fe zur haftfesten Abscheidung von aktivem Palladium handeln.

[0017] Bei geeigneter Wahl der Materialien kann eine anschließende Wärmebehandlung zur Legierungsbildung genutzt werden. Hierdurch wird das aktive Isotop äußerst haftfest in der Matrix des abgeschiedenen inaktiven Materials gebunden. Die Wahl der Temperatur und der Dauer hängen von der Schichtzusammensetzung ab und müssen gegebenenfalls für jede Beschichtungsmethode optimiert werden.

[0018] Zur erfolgreichen Abscheidung muß das Material vollständig entfettet sein. Hierzu wird das Substrat in Aceton einer Ultraschallsäuberung unterzogen. Eine elektrolytische Entfettung (z. B. Emphax, W. Canning GmbH) schließt an.

[0019] Das vorbehandelte Substratmaterial wird z. B. mittels eines kommerziellen alkalischen stromlosen Kupferbades (z. B. Doduco DDP 540) beschichtet. Nach drei Minuten entsteht eine Schicht von 100–1000 nm Dicke. Das Palладinieren mittels galvanische Abscheidung aus einer radioaktiven  $^{103}\text{PdCl}_2$  Lösung ( $\text{pH} = 1–3$ ) mit einer Stromdichte von  $0,1–2 \text{ A/dm}^2$  folgt. Es wird hierzu eine unlösliche platierte Titan-Ringnetzanode verwendet. Die anschließende thermische Behandlung durch das 30 minütige Auslagern der Probe in einem Ofen unter einem Druckbereich von  $p = 10^{-4}–10^{-5} \text{ mbar}$  bei  $T = 380–480^\circ\text{C}$  soll die Schicht legieren lassen. Eine anschließende Untersuchung zeigte dies.

## Beispiel 1

[0019] Das vorbehandelte Substratmaterial wird z. B. mittels eines kommerziellen alkalischen stromlosen Kupferbades (z. B. Doduco DDP 540) beschichtet. Nach drei Minuten entsteht eine Schicht von 100–1000 nm Dicke. Das Palладinieren mittels galvanische Abscheidung aus einer radioaktiven  $^{103}\text{PdCl}_2$  Lösung ( $\text{pH} = 1–3$ ) mit einer Stromdichte von  $0,1–2 \text{ A/dm}^2$  folgt. Es wird hierzu eine unlösliche platierte Titan-Ringnetzanode verwendet. Die anschließende thermische Behandlung durch das 30 minütige Auslagern der Probe in einem Ofen unter einem Druckbereich von  $p = 10^{-4}–10^{-5} \text{ mbar}$  bei  $T = 380–480^\circ\text{C}$  soll die Schicht legieren lassen. Eine anschließende Untersuchung zeigte dies.

[0020] Das vorbehandelte Substrat wird mittels eines cyanidhaltigen Silberbades beschichtet. Es kann hierzu z. B. ein Bad mit einem Silbergehalt von 0,8–1,5 g/l, mit 2 g/l Silbercyanid, 70 g/l Natriumcyanid und 10 g/l Natriumcarbonat verwendet werden. Man benötigt eine Reinsilberanode. Es wird bei Raumtemperatur mit einer Stromdichte im Bereich von 0,5–1,5 A/dm<sup>2</sup> und einem pH-Wert von 11–12,5 betrieben. Die nach etwa 3 Minuten erzeugte Silberschicht von 50–500 nm wird wie in Beispiel 1.2 mit radioaktivem Palladium belegt. Ein anschließendes 30 minütige Legieren bei T = 300–400°C unter p = 10<sup>-4</sup>–10<sup>-5</sup> mbar wurde erfolgreich durchgeführt.

[0021] Nach der Vorbehandlung wird das Substrat mit einer dünnen Goldschicht belegt. Hierzu eignet sich z. B. ein cyanidisches Goldbad. Hierzu verwendet man 3 g/l Kaliumcyanaurat, 1 g/l Nickelchlorid und HCl. Das Bad wird mit einem pH-Wert von 0,5–1,5 und bei Raumtemperatur betrieben. Die Anode sollte unlöslich sein (z. B. Platin). Es wird eine Stromdichte von 1–2 A/dm<sup>2</sup> eingestellt. Die nach etwa 3 Minuten aufgebrachte 50–500 nm dünne Goldschicht wird wie in 1.2 mit aktivem Palladium belegt. Anschließend folgt eine 30 minütige thermische Behandlung unter Vakuum bei T = 300–400°C.

[0022] Für den medizinischen Gebrauch radioaktiver Implantate sind Deckschichten (Coatings) äußerst interessant. Sie ermöglichen eine Verbesserung oder Anpassung des Implantats hinsichtlich:

Biokompatibilität

Korrosion

Verringerung des radioaktiven Abwasches

Therapeutischer Wirkung durch selektive Absorption elektromagnetischer und Teilchenstrahlung.

[0023] Speziell im Blutkreislauf ist es wichtig das keine Radioaktivität aus Implantaten austritt. Ein zusätzliches inaktives Coating kann dies verhindern oder minimieren.

[0024] Radioaktive Isotope emittieren in den seltensten Fällen Photonen oder Teilchen einer einzelnen Energie. Es werden in der Regel Photonen (Gamma- und Röntgenquanten) und/oder Teilchen (z. B. He-Kerne, Elektronen und Positronen) unterschiedlichster Energie mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten abgestrahlt. Im Allgemeinen sind nicht alle therapeutisch wirksam oder erwünscht. Eine Selektion dieser wäre von Vorteil. Dies ist durch die Wahl eines geeigneten Coatings möglich. Strahlung wird beim Durchgang durch Materie teilweise bis vollständig absorbiert, je nach der Dicke des Coatings und die Art der Coatingmaterialien. Durch die Wahl geeigneter Schichtdicken und Materialien kann so selektiv Strahlung teilweise oder vollständig absorbiert werden. Speziell im vaskularen Einsatzgebiet von radioaktiven Implantaten kann dies eine wichtige Rolle spielen. Kommt ein Implantat in direkten Kontakt mit dem Blut startet sofort ein lokaler Gerinnungsprozeß. Es entsteht eine Thrombose. Es wird deshalb im klinischen Einsatz von Patienten mehrere Monate hinweg ein Antithrombogenika eingenommen. Danach ist in der Regel die Oberfläche des Implantats mit Endothelgewebe vollständig bewachsen und die Thrombosegefahr gebannt. Sehr kurzreichweite Strahlung (z. B. niedrigerenergetische Elektronen, niedrigerenergetische Röntgenstrahlung) kann jedoch diesen Heilungsprozeß verzögern oder schlimmstenfalls stoppen. Es wird jedoch energiereichere Strahlung benötigt um Restenoseprozesse zu verhindern.

[0025] Eine selektive Absorption niedrigerenergetischer

5 [0026] Aufbringen der aktiven Schichten wie in den drei oben beschriebenen Beispielen. Darauffolgende Herstellung eines Coatings zur selektiven Absorption der 2,7 keV Röntgenstrahlung des <sup>103</sup>Pd. Diese Coatings können aus Silber, Kupfer oder Gold bestehen. Dazu verwendbar sind obige Beispiele. Man kann sowohl als Coatingmaterial das Material der ersten Schicht verwenden (Gold auf Gold, Silber auf Silber, Kupfer auf Kupfer). Man kann aber auch die Materialien austauschen (Gold auf Kupfer, Silber auf Kupfer, Gold auf Silber, Silber auf Gold, Kupfer auf Gold, Kupfer auf Silber). Zur Verminderung der transmittierten 2,7 keV Strahlung auf 90%–99,9% der ursprünglichen Strahlung an der Oberfläche sind Coatingdicken von Cu: 3–10 µm, Ag: 4–13 µm und Au: 500 nm–1,5 µm nötig.

10 [0027] Folgende Coating Materialien können ebenfalls verwendet werden:

25 [0028] Kohlenstoff wird zum Beschichten von Herzklappen häufig verwendet. Er ist einfach durch Sputtering oder Verdampfen aufzubringen. Durch seine geringe Kernladungszahl ist es aber zur selektiven Absorption ungeeignet. Kohlenstoff kann das Material vor Korrosion schützen.

35 [0029] Der Werkstoff Titan ist wegen seiner oxidischen Oberfläche bekanntermaßen biokompatibel. Er schützt das Material vor Korrosion und kann mit Abstrichen zur selektiven Absorption verwendet werden. Titan kann durch sputtern einfach auf die Implantatoberfläche gebracht werden.

40 [0030] Es ist uns gelungen einen austenitischen Edelstahl mittels sputtern aufzubringen. Er zeichnet sich durch seine Biokompatibilität, seiner Korrosionsfestigkeit und durch seine Fähigkeit zur selektiven Absorption aus.

50 [0031] Inaktives Palladium ist gut für die selektive Absorption geeignet. Es kann wie das aktive Palladium durch sputtern, chemisches und elektrochemisches Abscheiden oder verdampfen aufgebracht werden. Es ist hinreichend biokompatibel (Werkstoff in der Dentalmedizin) und wirkt korrosionsschützend.

55 [0032] Tantal ist biokompatibel und wird häufig im Blutkreislaufbereich eingesetzt. Es besitzt durch seine große Kernladungszahl eine große Fähigkeit zur selektiven Absorption. Es wirkt außerdem korrosionsschützend.

65 [0033] Polytetrafluorethylen ist biokompatibel, korrosionsfest und kann mit Abstrichen wie Titan zur selektiven Absorption verwendet werden.

# DE 100 44 559 A 1

5

6

## Polyethylen Terephthalat

[0034] Polyethylen Terephthalat ist biokompatibel, korrosionfest und kann mit Abstrichen zur selektiven Absorption verwendet werden.

5

## Polymethyl Metacrylat

[0035] Polymethyl Metacrylat ist biokompatibel und korrosionfest, kann aber nicht zur selektiven Absorption verwendet werden.

10

## Schichtdicken zur selektiven Absorption

[0036] Es sollen die niederenergetischen Röntgen- (2,70 keV) und Elektronenstrahlen (2,39 keV und 17,0 keV) zu 90%–99% absorbiert werden. Die restlichen Photonen (20,07 keV, 20,22 keV, 22,70 keV) sollen möglichst vollständig das Coating durchdringen.

15

C: d = 100–1000 µm

20

Ti: d = 10–100 µm

Edelstahl: d = 1–10 µm

Pd: d = 1–10 µm

Ta: d = 0,2–2 µm

25

Au: d = 0,2–2 µm

PTFE: d = 10–100 µm

PET: d = 50–500 µm

PMMA: d = 100–1000 µm.

## Patentansprüche

30

1. Beschichtetes Implantat bei dem die Beschichtung mindestens aus einem Edelmetall und einem Metall, welches mindestens ein radioaktives Isotop enthält, besteht, wobei die Beschichtung aus mindestens zwei Schichten besteht, einer Schicht (1) aus Edelmetall und einer Schicht (2) aus dem Metall welches mindestens ein radioaktives Isotop enthält, wobei die Schichten (1, 2) elektrochemisch auf dem Implantat aufgebracht und anschließend getempert wurden.

35

2. Beschichtetes Implantat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine weitere Schicht (3) aus biokompatiblem Material, die vor oder nach dem Tempern auf die Schicht (2) aufgebracht wurde.

40

3. Beschichtetes Implantat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine weitere Schicht (3) aus Edelmetall, die vor oder nach dem Tempern auf die Schicht (2) elektrochemisch aufgebracht wurde.

45

4. Beschichtetes Implantat nach einem der Ansprüche Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Edelmetall der Schichten (1, 3) Kupfer, Silber oder Gold ist.

50

5. Beschichtetes Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall Palladium und das radioaktive Isotop  $^{103}\text{Pd}$  ist.

55

6. Beschichtetes Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (3) so dick ist, daß sie 90–99,9% der 2,7 keV Röntgenstrahlung des radioaktiven Isotops  $^{103}\text{Pd}$  absorbiert.

60

7. Beschichtetes Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tempern bei einer Temperatur zwischen 300 und 600°C erfolgt.

65